UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 1

Formes viscérales de la leucémie aiguë chez l'enfant

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Jacqueline DURAND-GIBERT

JURY :

Membres du Jury	MM. SOREL		*Président*
	ANDRIEU		
	DARNAUD		*Assesseurs*
	LAPORTE		
	POULHES		*Suppléant*

TOULOUSE
ÉDOUARD PRIVAT & C^ie
14, rue des Arts, 14
1950

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548912_0060

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	LEFEBVRE
Assesseur	BRUSTIER
Doyens honoraires	GORSE-CALVET

Professeurs honoraires
MM. RISPAL, MÉRIEL, RIBAUT
CLERMONT, LAFFORGUE, SERR,
GARIPUY

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER
Clinique médicale	TAPIE ROQUES
Clinique obstétricale	GUILHEM
Physiologie	SOULA
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING
Physique biologique et médicale	BUGNARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA
Chimie et toxicologie	BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique	LEFEBVRE
Anatomie	VALLOIS LAZORTHES
Histoire naturelle	DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE
Pathologie interne et clinique des maladies de la tuberculose	MOREL
Bactériologie — Hygiène — Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL (P.)
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Chimie biologique	VALDIGUIE
Médecine légale et du travail	PLANQUES
Histologie et embryologie	BROUSSY
Médecine sociale	BOUNHOURE
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie chirurgicale	GRIMOUD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET
Anatomie	COULOUMA

AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	POULHÈS ch. des f
Histologie	BIMES ch. des f.
Médecine	DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE (J.)
Ophtalmologie	DEODATI
Physique Médicale	MARQUES
Obstétrique	PONTONNIER ch. des f.
Pharmacie	COUTURIER
Microbiologie	BOUISSET (Maître de Conférence)
Chirurgie	RIEUNAU DIEULAFÉ DAMBRIN (P.)
Chimie générale pharmaceutique	BLANC (Maître de Conférence)
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU
Odonto-Stomatologie	CADENAT
Neuro-psychiatrie	GAYRAL ch. des f.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM
Chimie pathologiqne	VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT
Dermatologie et syphiligraphie	BAZEX
Législation pharmaceutique	BOUISSET
Tuberculose	MOREL
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Microbiologie	BOUISSET
Parasitologie	LASSERRE
Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	BLANC
Hydrologie et Géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS
Pharmacodynamie	BAISSET
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE
Urologie	LHEZ
Ophtalmologie	DEODATI
Neuro-chirurgie	LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Mycologie	MORQUER

Secrétaire de la Faculté : ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération du 12 mai 1891.)

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 N° 1

Formes viscérales de la leucémie aiguë chez l'enfant

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

JACQUELINE DURAND-GIBERT

JURY :

Membres du Jury	MM. SOREL	*Président*
	ANDRIEU	*Assesseurs*
	DARNAUD	*Assesseurs*
	LAPORTE	*Assesseurs*
	POULHES	*Suppléant*

TOULOUSE
ÉDOUARD PRIVAT & C^ie
14, rue des Arts, 14
1950

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Je dédie ce travail :

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MON MARI

A MA BELLE-MÈRE

A MA FILLE

A MON GRAND-PÈRE

A MES SŒURS

A MES PARENTS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAYMOND SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture

Qui a bien voulu inspirer notre travail et nous aider de ses conseils. Nous le remercions ici respectueusement d'avoir accepté la présidence de notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

Chevalier de la Légion d'honneur,

Professeur de Bactériologie. Hygiène et Médecine Sociale.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARNAUD

Professeur agrégé à la Faculté.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LAPORTE

Professeur agrégé à la Faculté.

MONSIEUR LE DOCTEUR J. POULHÈS

Chargé des fonctions d'agrégé

Dont nous avons suivi l'enseignement avec grand intérêt.

Nous les remercions de bien vouloir être nos juges.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A TOUS MES CAMARADES ET AMIS

INTRODUCTION

Historique.

La leucémie chronique était déjà découverte, depuis 1850, par Virchow, mais ce n'est qu'en 1889 qu'Ebstein isola une forme de leucémie à évolution rapide qu'il appela la *Leucémie aiguë*. Gilbert et Weil l'identifièrent en France en 1899 et 1904. Avant eux, Fraenkel eut le mérite de montrer que la cellule sanguine, caractéristique de la leucémie aiguë, est une cellule anormale de la série lymphoïde, à protoplasma non granuleux, qu'il appela « lymphoblaste ».

Depuis, de nombreux travaux français et étrangers ont approfondi cette question et on peut définir actuellement la leucémie aiguë comme « une maladie caractérisée essentiellement par la présence dans le sang d'une grande quantité de cellules souches indifférenciées ou embryonnaires, les leucoblastes ».

Cependant, en s'attachant à l'étude de la cellule de la leucémie aiguë, les auteurs en ont diversement interprété la signification et ont-ils voulu classer les leucémies suivant trois types différents :

1° La leucémie myéloïde, caractérisée par une augmentation considérable du nombre des G. B. et la présence dans l'hémogramme de nombreux myélocytes.

2° La leucémie lymphoïde, avec augmentation des mononucléés.

3° La leucémie monocytaire, avec augmentation des monocytes.

Mais, en France, Aubertin, P. E. Weil, Sahazes, Bourdet et Brousselle ont souligné ce que cette distinction pouvait avoir d'artificiel.

La plupart des hématologistes actuels admettent que les « blastes leuco-formateurs » ont une même origine réticulaire.

En conclusion, toutes les leucémies résulteraient d'un trouble fonctionnel du système réticulo-endothélial; ce qui permet de réunir, sous le nom de leucoses, les formes atypiques de leucémie aiguë, à diverses formules hématologiques : formes aleucémiques, cryptoleucémiques.

L'étude et le diagnostic en ont été rendus possibles par l'examen du myélogramme, où se révèle un fort pourcentage de cellules souches.

GÉNÉRALITÉS.

La leucémie aiguë était considérée autrefois comme une affection rare, sinon exceptionnelle. Cela tenait, peut-être, à ce que cette maladie, d'aspect si polymorphe, était mal connue.

Il n'est pas douteux qu'un grand nombre de cas n'étaient pas reconnus et qu'on qualifiait de purpura hémorragique, d'angine gangréneuse, de pleurésie purulente, de rhumatisme articulaire, de néphrite interstitielle, ce qui était, en réalité une manifestation de leucémie aiguë. Les progrès du diagnostic médical expliqueraient cette fréquence accrue des leucoses.

Cependant, d'après DEBRÉ, LAMY et THIEFFRY, la leucémie aiguë doit être considérée comme une des maladies les plus couramment observées parmi les hémopathies graves de l'enfance.

L'hémogramme et le myélogramme, pratiqués couramment aujourd'hui, permettent de déceler facilement le leucoblaste, cellule pathognomonique des leucoses aiguës. Car son polymorphisme est extrême, et si dans certaines leucémies il représente 90 % des éléments blancs, il n'y en a parfois que 40, 20 ou 10 % seulement, et pas du tout dans les cas de leucopénie; il faut alors le rechercher dans la moëlle osseuse.

Ces divers aspects de formules sanguines ont amené DEBRÉ à observer trois types schématiques dans la leucose aiguë de l'enfant :

1° *Formule leucémique-leucoblastémique,* où le nombre des leucocytes est augmenté de 10.000 à 500.000 et où les leucoblastes représentent 50 à 98 % de ce chiffre. Quelques myélocytes y sont observés.

2° *Formule aleucémique-leucoblastémique* : le nombre des leucocytes est normal ou très diminué; les leucoblastes sont en proportion variable de 1 à 70 %. Les polynucléaires sont diminués.

3° *Formule leucopénique-aleucoblastique et agranulocytaire :* le nombre des globules blancs est diminué — pas de leucoblastes dans le sang. C'est la cryptoleucémie.

Nous avons retrouvé ces divers types de formule dans les formes cliniques de la leucémie aiguë de l'enfant que nous avons étudiées, types qui se modifient et parfois peuvent se substituer au cours de l'évolution d'une même leucose.

Nous avons pu observer que la mort survient, dans la majorité des cas, en période de chute du chiffre des globules blancs, quelle qu'ait été la forme hématologique de la maladie.

Des rémissions de la formule sanguine ont été observées après des essais de traitement, surtout après des transfusions sanguines : relèvement du nombre des G. R., tendance à la normalisation du chiffre des globules blancs.

Ces modifications, atteignant leur maximum 3 à 5 jours après la transfusion, indiquent qu'il s'agit d'une amélioration réelle de l'évolution de la leucose, ce qui laisse un espoir dans les possibilités de cette thérapeutique.

ÉTUDE CLINIQUE

On connaît le tableau clinique de la leucémie aiguë essentiellement caractérisé par :

1° des symptômes généraux de maladie infectieuse : température élevée, asthénie, une pâleur marquée des téguments;

2° des lésions buccopharyngées, stomatite, angine à ulcérations;

3° des hémorragies : purpura, épistaxis, hématémèses;

4° des adénopathies, de la splénomégalie.

Mais cette description classique est loin d'être toujours réalisée, et souvent s'ajoutent ou se substituent à ces signes des symptômes fonctionnels multiples et variés qui recouvrent parfois tout le tableau clinique de la maladie et peuvent ainsi conduire à de graves erreurs de diagnostic.

En cherchant dans la littérature, nous avons pu observer que la leucémie aiguë atteignait avec une prédominance marquée, surtout chez l'enfant, tel ou tel organe à l'exclusion des autres, ce qui nous a conduit à étudier les formes cliniques, particulièrement les formes viscérales de la leucémie aiguë chez l'enfant.

M. le Professeur Raymond SOREL, qui a bien voulu nous confier ce travail, nous a communiqué une observation inédite, particulièrement caractéristique à cet égard.

Il s'agit d'une forme grave, panviscérale avec atteinte pleurale, rénale, hépatique et splénique et même pseudo-rhumatismale.

Le 6 février 1948, entre dans le service de Médecine Infantile de M. le Professeur SOREL, *le jeune D... Max, âgé de 9 ans.*

La maladie dont il est atteint actuellement a débuté, d'après le médecin traitant, le 10 décembre 1947. A ce moment-là le petit malade présente une rhino-pharyngite avec amygdalite, d'ailleurs tout à fait banale.

Le 20 décembre : se déclare une bronchite subaiguë.

Le 30 décembre : on observe chez le malade un œdème de la face et des lombes;
— un épanchement léger est découvert à la base droite, qui provoque de la dyspnée, des céphalées;
— la fièvre est modérée : 37° 3, 38° 2 le soir.
Comme il y a oligurie (100 gr.), on fait une analyse d'urine qui décèle 0 ctg. 30 d'albumine, quelques cylindres.
La tension artérielle est de 12 — 7 au Vaquez.

On fait alors le diagnostic de néphrite interstitielle et le médecin prescrit un régime sec, du chlorure de calcium.

Le 8 janvier 1948 : amélioration nette : disparition des œdèmes, de la dyspnée, les urines sont abondantes; on note une diarrhée légère; la température est de 37° 8 — 37°.
Cependant, il y a persistance de l'épanchement pleural à droite; une ponction pleurale retire un liquide sérofibrineux à réaction de Rivalta positive et contenant de très nombreux lymphocytes ainsi que quelques plaquards endothéliaux.
Du 8 au 15 janvier, amélioration progressive de l'état local, des signes fonctionnels et généraux; mais subitement :

Le 15 janvier 1948 : arthralgie violente au niveau du genou droit, l'articulation n'apparaît pourtant ni rouge, ni chaude.
La température est à 38°.
Sous l'effet du salicylate de soude (on en donne 5 gr., puis 4 gr., 3 gr.) il y a rémission rapide de phénomènes douloureux.

Le 20 janvier : arthralgie du genou gauche. On observe la même évolution sans qu'il ait été fait un traitement.

Le 25 janvier : reprise légère de la température avec augmentation de l'épanchement pleural.
A l'examen, on découvre une hépatomégalie et un ballonnement abdominal; la cuti-réaction, pratiquée à ce moment, se révèle négative.

Le 30 janvier : reprise de la dyspnée; on n'observe pas de signe cardiaque, sauf une légère déviation de la pointe. Submatité à la base du poumon gauche. La température est à 39°.

Le 2 février : une radioscopie et une radiographie montrent :
— un épanchement pleural droit remontant très haut,
— un épanchement pleural gauche beaucoup plus léger,
— les battements cardiaques sont invisibles en radioscopie, d'où le diagnostic de *péricardite*.

Le 4 février : augmentation notable de la dyspnée et ascension de la courbe thermique à 39°.

Le médecin traitant hésite alors entre deux diagnostics :
1° Maladie rhumatismale;
2° Tuberculose évolutive.

Le premier diagnostic semble moins vraisemblable, car les arthralgies ne sont pas typiques, le liquide pleural n'a pas l'aspect cytologique de l'épanchement rhumatismal, l'amélioration par le salicylate des algies paraissant, par ailleurs, une simple coïncidence.

Quant au deuxième diagnostic, le liquide pleural présente une cytologie assez caractéristique, et les antécédents (père soigné dans un sanatorium) semblent le confirmer. La cuti-réaction est aussi négative.

Quoiqu'il en soit, le médecin traitant décide alors, le 6 février 1948, le transfert du petit malade à l'hôpital de Purpan, dans le service de M. le Professeur Sorel, pour un traitement éventuel par la streptomycine.

Dans les antécédents personnels du petit malade, on relève une acétonémie survenue dans les quatre premières années de sa vie et surtout des céphalées, dont le début remonte à mai 1947 environ, céphalées survenant par crises fréquentes et violentes, considérées au début comme des équivalents comitiaux et que le gardénal améliore assez nettement.

EXAMEN A L'ENTRÉE

L'enfant présente une atteinte marquée de son état général : il est très pâle, dyspnéique, sa température est de 39°, son pouls bat à 130. On est frappé par la bouffissure du visage,

le ballonnement de l'abdomen, l'œdème malléolaire. Une anormale circulation collatérale est observée sur le thorax du petit malade.

— Au point de vue pulmonaire, la polypnée importante se rattache à un épanchement pleural bilatéral, prédominant à droite, que révèlent la percussion et l'auscultation et confirmé par la radiographie.

— Au point de vue cardiovasculaire : les bruits du cœur sont assourdis et rapides. La tension artérielle est à 11 — 7.

— Le foie est très augmenté de volume, il descend dans la fosse iliaque droite et se révèle douloureux à la palpation.

— La rate, facilement palpable, déborde de deux travers de doigts le bord inférieur des fausses côtes.

— Il n'y a pas d'adénopathies axillaires, ni cervicales, quelques petits ganglions inguinaux.

— Les urines sont rares et albumineuses.

Devant la pâleur cireuse du petit malade et l'importance de l'hépato splénomégalie, on pense à une hémopathie probable et on pratique *un examen hématologique.*

Il n'y a pas de signe du lacet, le temps de saignement est un peu augmenté : 4 minutes, le temps de coagulation, 9 minutes, est à peu près normal.

Hémoglobine.	70 %
Hématies.	3.500.000 par mm^3
Leucocytes.	96.000 par mm^3

Hémogramme :

Cellules souches non différenciées	90 %	(aucune normalement)
Lymphocytes.	3 %	(10 % »
Polynucléaires neutrophiles. . . .	6 %	(65 % »
Métamyélocytes neutrophiles . . .	1 %	(aucun »

Cet examen hématologique permet de porter le diagnostic de leucémie aiguë à forme polyviscérale.

Le myélogramme confirme ce diagnostic, en présentant, lui aussi, la même prédominance des cellules souches.

Sur 200 cellules, on trouve :

parahémocytoblastes.	189
myélocyte.	1
polynucléaire neutrophile.	1
polynucléaire eosinophile.	1
lymphocytes.	2
proérythroblaste.	1
normoblaste basophile.	1
» polychromatophile. . .	1
» acidophiles.	3

L'examen du liquide pleural révèle :

1° de nombreuses hématies,

2° des lymphocytes petits et nombreux,

3° des cellules souches ou lymphoblastes.

— Le culot urinaire montre des hématies, des cylindres hématiques, des cellules mononucléées et aussi quelques cellules souches très altérées.

Entre temps, l'état du petit malade s'est considérablement aggravé.

Le 13 février, la température monte brutalement à 40°, malgré le traitement à la pénicilline.

L'enfant présente, à ce moment-là, une dyspnée et une polypnée intense à caractère paroxystique, une hépato-splénomégalie énorme, des urines rares et albumineuses, un œdème généralisé.

Les bruits du cœur sont sourds et arythmiques.

La mort paraît imminente et toute thérapeutique s'avérant illusoire, l'enfant est rendu à sa famille et quitte l'hôpital le 14 février.

Mais, contre toute attente, une rémission spontanée de tous ces signes apparaît :

— disparition de l'œdème et de la dyspnée,

— l'épanchement pleural est presque résorbé,

— le foie et la rate ont repris leur volume normal,

— les bruits du cœur sont à nouveau nettement perçus et bien rythmés,

— les urines sont claires et abondantes,

— l'enfant est apyrétique.

On note une amélioration de son hémogramme, où persistent toutefois une hyperleucocytose et des cellules souches.

Cette rémission dura presque un mois.

Mais, le 25 mars 1948, une rechute se produit avec reprise de tous les signes : dyspnée correspondant à un énorme épanchement pleural, foie et rate augmentés de volume. Les urines deviennent rares à nouveau et la mort survient dans l'anurie le 30 mars 1948.

En résumé, ce petit malade a fait errer l'opinion du médecin traitant sur plusieurs diagnostics, tous aussi plausibles, de prime abord, les uns que les autres.

La rhino-pharyngite, tout à fait au début, d'évolution banale, puis la néphrite interstitielle, semblant rétrocéder au traitement, la tuberculose en évolution, et enfin le rhumatisme articulaire aigu cédant au salicylate.

On voit ici l'importance de l'examen hématologique pratiqué devant l'extrême pâleur du malade et qui, lui seul, a permis le diagnostic exact, diagnostic confirmé par l'examen de la moelle osseuse. Un fait remarquable est que, pendant les quelques semaines de rémission de la maladie, toutes les manifestations viscérales ont retrocédé spontanément et complètement, ce qui prouve dans quelles lésions étroites elles sont avec l'hémopathie.

Il n'est donc pas vain d'étudier les formes viscérales de la leucémie aiguë chez l'enfant, dont seul, l'examen du sang et de la moelle osseuse peut faire le diagnostic exact.

Nous avons pu découvrir dans la littérature récente, 6 formes viscérales remarquables de leucémie aiguë :

1° Formes bucco-pharyngées;

2° Formes glandulaires : thymique,
mediastinale;

3° Formes pulmonaires, pseudo-tuberculeuses;

4° Formes cardiaques simulant le rhumatisme articulaire aigu;

5° Formes abdominales : *a*) hépatospleniques,
b) intestinales,
c) néphrétiques;

6° Formes tumorales et pseudo sarcomateuses.

1. — FORMES BUCCO-PHARYNGÉES

EBSTEIN a signalé les signes bucco-pharyngés de la leucémie aiguë en 1892. — GILBERT et WEIL les ont étudiés en 1899, ils disent : « C'est l'aspect le plus fréquent sous lequel se montre l'affection ». — WECHSELMANN et HIRSCHFELD ont vu le noma avant l'apparition de la formule leucémique du sang et ils en font un signe précurseur. On a dit que ces lésions étaient constantes. R. GORY pense qu'en réalité, elles sont seulement fréquentes. Chez l'enfant, cependant, elles nous semblent assez rares. Nous avons pu relever dans la littérature 6 observations, dont 2 d'amygdalite et stomatite et 4 d'angine nécrotique, qui nous ont paru intéressantes.

Les lésions sont constituées par une infiltration de la sous-muqueuse par des cellules blanches. Dans les formes avec atteinte des amygdales, chaque fois que l'amygdalectomie a été pratiquée, elle a donné un coup de fouet à la maladie, d'où l'importance du diagnostic qui peut éviter de telles erreurs de traitement.

Observation n° 1 (HIMELFARB, 1932).

René Le J..., 14 ans et demi, hospitalisé dans le service du Professeur MARFAN, du 21 au 23 juillet 1926.

L'enfant présente depuis trois semaines une température élevée avec hypertrophie des ganglions cervicaux : les masses ganglionnaires du cou sont énormes, rénitentes sans fluctuation. On observe des ecchymoses gingivales et palatines, un purpura amygdalien; les amygdales sont grosses et ulcérées; la température est aux environs de 40°. Le 23 juillet, une hémorragie par la gorge provoque une mort rapide.

L'examen du sang montre une anémie hyperchrome avec 1.600.000 hématies et une V. G. à 1,18 avec une hyperleucocytose — 47.680.

Observation n° 2 (ALBULESCO).

V... Françoise, âgée de 13 ans, est pâle et asthénique. En octobre 1936, elle présente de petites poussées thermiques et de nombreuses adénopathies, occupant les régions ingui-

nales, axillaires, cervicales. L'enfant se plaint de dysphagie et on constate une ulcération sanieuse sur l'amygdale droite. La rate est légèrement augmentée de volume, on note un léger souffle systolique à l'auscultation de la pointe du cœur; le reste de l'examen est négatif.

Examen hématologique : hématies : 3.700.000; leucocytes : 115.200; Hbg. : 85 %; V. G. : 1,14.

Myélogramme le 20 novembre 1936 : myélocyte : 1 %; hématies nuclées : 2 %; leucoblastes : 97.

L'état de l'enfant s'aggrave, la température oscille entre 38°, 40°. L'ulcération de l'amygdale droite fait des progrès, s'accompagne d'un jetage sanieux par les narines.

Au début de décembre, on constate la présence de deux ulcérations profondes, douloureuses, localisées à l'orifice anal et recouvertes d'un enduit sphacélique.

Différents hémogrammes donnent les résultats suivants :

Le 23 novembre. — Hématies : 3.210.000; Leucocytes : 15.200; H. : 85 %.

Le 8 décembre. — Hématies : 1.460.000; Leucocytes : 9.000; H. : 30 %, et 4 % de leucoblastes.

Le 18 décembre. — Hématies : 755.000; leucocytes : 1.000 avec 2 % d'hématies nuclées; polyn. neutr. : 28 %; monocytes : 10 %; moyens mono : 18 %; lymphocytes : 44 %.

La mort survient le 18 décembre.

Observation n° 3 (MÉRY et WEIL-HALLE).

Enfant de 7 ans, entré à l'hôpital pour une angine à fausses membranes survenue trois jours après l'ablation des amydales. L'opération fut suivie d'une hémorragie importante. La voix est rauque, le teint est blafard, il y a de la dyspnée. La température est à 39°; les ganglions cervicaux, le foie, la rate sont hypertrophiés. Un ensemencement ne montre que des coccis.

Hémogramme. — Hématies : 1.330.000; leucocytes : 5.000 avec 82 % de cellules indifférenciées.

La mort survient rapidement.

Observation n° 4 (ALBULESCO).

D... Serge, âgé de 4 ans et demi, présente comme manifestation initiale une angine ulcéro-membraneuse avec otite.

Hépatosplénomégalie, quelques ecchymoses disséminées, anémie modérée.

Hémogramme. — Hématies : 3.100.000; leucocytes : 23.400.

Leucoblastose sanguine et médullaire.

La mort survient dans un tableau d'anémie après trois mois et demi de maladie.

Observation n° 5 (ALBULESCO).

R... Roger, âgé de 12 ans, a présenté en avril 1934 une amygdalite ulcéreuse suraiguë, qui fut considérée comme une angine de VINCENT. Un mois plus tard, une nouvelle angine à fausses membranes accompagnée d'une volumineuse adénopathie cervicale, de fièvre, pâleur et asthénie, fut considérée comme une angine diphtérique et on pratiqua plusieurs injections de sérum. Guérison rapide, mais, un mois après, la pâleur et l'asthénie de l'enfant s'accentuant, on l'hospitalise.

A l'examen, la rate est palpable, mais le foie n'est pas gros, l'ausculation du cœur permet de constater un bruit de galop net et un souffle aysytolique probablement anorganique. Tout le reste de l'examen est négatif.

Temps de coagulation : 11 minutes. Temps de saignement : 6 minutes.

Hémogramme. — Hématies : 1.000.000; Leucocytes : 8.200; H. : 30 %; V. G. : 1,5; avec 48 % de leucoblastes et 2 % d'hématies nucléées.

On pratique de petites transfusions de 120 à 150 cc., mais l'état général s'aggrave; la température monte à 40°; il y a une hyperleucocytose avec une présence presque exclusive de leucoblastes. L'enfant succombe en septembre 1934 après plusieurs hématémèses, l'évolution de la maladie ayant été abrégée par des phénomènes d'insuffisance cardiaque.

Observation n° 6 (ABULESCO).

T... Françoise, 5 ans. — La maladie débute brusquement en août 1936 par de la fièvre et une angine rouge accompagnée

d'adénopathie sous-maxillaire. En quelques jours, la tempé-rature retombe à la normale.

Un mois après, la fièvre reprend et s'accompagne d'une dyspnée extrême, d'une toux sèche, incessante. L'examen clinique et radioscopique du thorax sont négatifs. Mais il existe une cyanose du visage et un œdème en pèlerine très marqué. On note la présence de plusieurs ulcérations buccales et d'une adénopathie cervicale.

Hépatomégalie légère, pas de splénomégalie.

Hémogramme. — Hématies : 2.100.000; leucocytes : 3.700; lymphocytes : 20 %; grands mononucléaires : 15 %; polyn. : 64 %; polynuc. éosinophile : 1 %.

Mais les ulcérations de la bouche guérissent, l'adénopathie diminue, les signes fonctionnels et l'œdème disparaissent; l'anémie reste importante.

On fait 3 transfusions qui élèvent le taux des hématies. On observe une rémission jusqu'au 8 décembre où la fièvre reprend.

L'examen clinique restera toujours négatif. Il n'y a pas d'adénosplénomégalie.

Un myélogramme révèle : 89 leucoblastes, 6 normoblastes, 3 lymphocytes et 1 moyen mono, 1 polyn. neutr.

A la période terminale apparaît un grand syndrome hémorragique avec purpura, hémorragie gingivale, epistaxis, hématuries.

Hématies : 1.450.000; leucocytes : 1.100; polyn. neutr. : 18 %; myélocytes neutr. : 1 %; lymphocytes : 35 %; moyens mono. : 43 %; grands mono. : 2 %; plasmocytes : 1 %; hématies nucléées : 2 %.

Temps de saignement : plus d'une heure. Temps de coagulation : 32 minutes.

Mort le 6 février 1937 par une broncho-pneumonie.

2. — FORMES GLANDULAIRES

a) Thymique.

Particulièrement chez l'enfant où le thymus est en plein développement, on trouve des formes atypiques de leucémie

aiguë, qui se manifestent surtout par une hypertrophie thymique.

Déjà, en 1873, l'anglais TAYLOR signale le cas d'un enfant de 12 ans, mort deux mois et demi après une leucémie aiguë typique. A l'autopsie, on découvrit un thymus très volumineux.

En 1889, l'allemand REISMANN fait la même découverte chez une petite fille de 9 ans, morte en six semaines d'une leucémie aiguë. DELRÉ, LAMY et BUSSEN, en 1931, publient le cas d'un enfant de 15 ans mort en quatre mois de leucémie subaiguë lymphoïde avec forte splénomégalie. A l'autopsie, on découvre une tumeur d'origine thymique englobant la base du cœur.

En 1939, PIERRET, CHRISTIAENS et POPOFF rapportent 4 cas personnels de leucémie aiguë avec hypertrophie thymique, observés exclusivement chez des enfants de 4 à 10 ans.

Les trois premiers enfants ne présentaient aucun symptôme de compression médiastinale : c'est l'examen radiologique qui révéla une large opacité à contours rectilignes coiffant l'embre cardiaque. Chez le dernier, on observait une légère voussure de la région sternale supérieure et une matité franche de part et d'autre du manubrium; la palpation du creux sus-sternal était négative au contraire.

Une seule séance de radiothérapie fit fondre l'opacité radiologique, mais provoqua une leucopénie extrême.

L'examen histologique de ces gros thymus, lorsqu'il a pu être pratiqué, a montré une infiltration leucémique typique identique à celle observée au niveau des organes hémato-poïétiques.

b) LEUCÉMIE AIGUË ET TUMEURS DU MÉDIASTIN.

Ces cas de tumeurs du médiastin dans la leucémie aiguë sont rares. La tumeur est d'origine thymique ou ganglionnaire; elle provoque des manifestations cliniques qui lui sont particulières et font méconnaître le processus leucémique associé.

Ces tumeurs sont radiosensibles, mais la leucémie n'en est pas moins inexorable.

A l'autopsie, on constate une infiltration lymphoïde anormale et exubérante au niveau des ganglions médiastinaux et du thymus. Quelquefois, la structure de ces tumeurs est poly-

morphe, sarcomateuse et leucémique, ce qui justifie l'hypothèse d'une étiologie tumorale de la leucémie aiguë.

Nous y reviendrons.

Observation n° 1. — NOBECOURT, SEVESTRE et DUHEM (1919).

Un garçon de 13 ans présente un développement rapide d'une tuméfaction de la région cervicale antérieure, dont la forme générale est celle d'un corps thyroïde, et simultanément apparition d'une dyspnée pénible, bruyante, avec accès paroxystique et tirage. Volumineux oedème du cou, de la face et de la partie supérieure du thorax, en pélerine; lèvres cyanosées, dilatation des veines superficielles. La percussion thoracique révèle une matité parasternale évidente, des deux côtés, et l'examen radioscopique décèle une volumineuse opacité du médiastin supérieur, à contours nets, coiffant l'ombre cardiaque. A ce premier stade de la maladie, pas d'hépato-splénomégalie, examen hématologique normal, on note seulement quelques ganglions cervicaux.

Une seule séance de radiothérapie thoracique, provoque très rapidement, la disparition des signes fonctionnels alarmants de compression médiastinale, et de l'oedème thoraco-céphalique; l'infiltration du corps thyroïde a disparu également, et l'examen radioscopique montre un nettoyage presque total de l'opacité du médiastin supérieur.

Un mois après le début apparent de la maladie, développement d'un purpara étendu; gros foie, grosse rate aisément palpable, polyadénopathies, infiltration des parotides. L'examen hématologique révèle maintenant : 196.000 leucocytes avec 90 % de petits lymphocytes; le diagnostic de leucémie lymphoïde à évolution aiguë est fait, l'issue fatale semble prochaine.

Observation n° 2. — CHEVALIER, BLECHMANN, LÉVY et MONTLAUR (1937).

Garçon de 7 ans. Deux semaines après une petite poussée de température, constitution brutale d'un syndrôme de compression médiastinale apyrétique (dyspnée, bouffissure de la face, circulation collatérale thoracique) ; on perçoit, d'autre part,

à la palpation; le pôle supérieur d'une masse rétrosternale. La radiographie révèle une énorme opacité médiane, étendue symétriquement des clavicules au diaphragme sur une largeur de 10 à 12 centimètres. Le sujet est pâle, avec de multiples adénopathies, mais il n'y a aucun signe clinique caractéristique de leucémie aiguë. L'hémogramme est normal.

On porte le diagnostic de lymphosarcome du médiastin, d'origine thymique probable; et on institue la radiothérapie qui provoque la fonte rapide de la tumeur thoracique et calme aussitôt la dyspnée. Mais, après une dizaine de jours, celle-ci reparaît; l'oedème de la face devient énorme avec un certain degré d'exophtalmie. La pâleur est intense, il y a une volumineuse hépato-splénomégalie à croissance rapide.

La leucocytose reste modérée (15.000 globules blancs), mais des cellules souches lymphoblastiques apparaissent en proportion croissante dans la formule.

La mort survient après un mois de maladie.

Observation n° 3. — FONTAN, VERGER et M^lle^ JOURDAIN (1945).

Fillette de 2 ans. A la suite d'un état infectieux mal déterminé, d'une durée de quelques jours, apparition d'une dyspnée permanente qui s'aggrave progressivement avec des accès de suffocation paroxystique. Cette dyspnée s'accompagne de tirage et de cornage surtout inspiratoire; au cours des paroxysmes, l'enfant se cyanose fortement.

L'extrémité céphalique est oedématiée et l'oedème s'étend en pélerine sur le cou, la partie supérieure du thorax et les membres supérieurs; une circulation veineuse très développée s'observe dans la région thoracique antérieure. La voix est rauque, et en dernier lieu, une dysphagie très nette se manifeste, surtout à l'égard des aliments solides.

La percussion thoracique révèle une matité antérieure très étendue, débordant largement de part et d'autre du sternum. La radiographie vient alors confirmer l'existence d'une tumeur médiastinale, de volume considérable, symétriquement développée de chaque côté du médiastin; l'aspect radiologique est celui d'un lymphosarcome médiastinal.

L'examen clinique est par ailleurs négatif; il ne révèle, en particulier, aucun signe de leucémie aiguë; il n'y a pas d'adénopathies, pas d'hépatomégalie, ni de splénomégalie, pas de fièvre.

Mais on pratique un hémogramme qui révèle : 60.000 leucocytes avec 50 % de lymphocytes, 26 % de cellules souches, lymphoblastiques pour la plupart.

On est donc bien en présence d'un tableau de leucémie aiguë.

L'enfant succombe brusquement, au cours d'un accès de suffocation, moins d'un mois après le début de la maladie.

Observation n° 4 du Professeur Fontan. Rapportée par Mme Verger.

P... Manuel âgé de 12 ans. Enfant en parfaite santé, pris, aux environs du 15 mai 1946 de dyspnée d'effort, d'une toux opiniâtre et quinteuse, d'un volumineux oedème de la face, qui permet à peine, l'ouverture des paupières; on remarque une turgescence veineuse très marquée au niveau du cou. La palpation du cou décèle au-dessus de la fourchette sternale, une masse dure qui plonge manifestement dans le médiastin. A la percussion, on découvre une forte matité thoracique antérieure et médiane débordant le sternum des deux côtés. On pense à l'existence probable d'une tumeur du médiastin antéro-supérieure.

Il y a de nombreux petits ganglions, un gros foie débordant d'un travers de main le rebord costal, une rate à peine percutable; la température qui était montée à 38°8, descend aux environs de la normale. L'auscultation décèle quelques râles de bronchite; il y a une somnolence accusée, une pâleur légère, pas de tendance hémorragique, ni de lésions bucco-pharyngées. La radiographie montre une ombre médiastinale élargie en masse, en rapport avec une néoformation de l'étage supérieur du médiastin et un épanchement péricardique réactionnel séro-fibrineux.

Examen hématologique :

G. R.	3.640.000
G. B.	12.400
Hgb.	70 %

Formule hémo-leucocytaire :

Ploynucléaires neutrophiles.	20 %
Lymphocytes.	54 %
Mononucléaires.	4 %
Métamyélocytes neutrophiles.	1 %
Myélocytes neutrophiles.	3 %
Normoblastes.	17 %
Cellules de Rieder.	1 %

Un certain nombre d'érythroblastes sont jeunes avec un protoplasme polychromatophile et un noyau plus volumineux. Quelques éléments lymphocytaires paraissent peu évolués avec des noyaux à 1 ou 2 nucléoles, mais pas d'aspect de cellule-souche leucémique. Cependant la ponction sternale montre des cellules-souches caractéristiques d'un processus de leucose aiguë typique.

Quelques jours après, on pratique un nouvel hémogramme :

Polynucléaires neutrophiles.	20 %
Lymphocytes.	20 %
Prolymphocytes.	19 %
Lymphoblastes.	21 %
Normoblastes polychomatophiles.	3 %
Normoblastes orthochromatiques.	17 %

L'état général de l'enfant s'aggrave rapidement avec des signes de compression médiastinale, de la dyspnée, de la dysphagie. L'oedème de la face et du cou augmente, il y a splénomégalie. La radiothérapie donne une amélioration des signes de compression, mais l'état général de l'enfant continue à s'aggraver, la pâleur augmente, l'hépato-splénomégalie devient très volumineuse.

Examen hématologique :

G. R.	1.720.000
G. B.	10.000

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles.	30 %
Polynucléaires éosinophiles.	2 %
Lymphocytes.	33 %

Prolymphocytes.	17 %
Lymphoblastes.	8 %
Métamyélocytes neutrophiles.	1 %
Myélocytes.	1 %
Normoblastes orthochromatiques.	7 %
Normoblastes polychromatophiles.	1 %

L'enfant succombe le 10 juillet 1946, moins de deux mois après le début de la maladie.

3. — FORMES PULMONAIRES

Les formes pulmonaires pures de leucémie aiguë sont relativement assez rares, quoique plusieurs auteurs, RAMMON en particulier, reconnaissent une étiologie tuberculeuse à la leucémie aiguë. Nous avons pu retrouver dans la thèse de P. ENNAERT (Lille 1945) une observation caractéristique où, l'autopsie ayant été faite, un examen histologique du poumon a pu être pratiqué. Celui-ci a révélé des lésions massives de tout le parenchyme pulmonaire consistant en :

— Exsudation oedémateuse très accusée dans les alvéoles pulmonaires inondées de plasma;

— Réaction macrophagique importante dans les alvéoles, concommitante à l'inondation plasmatique;

— Infiltration lymphocytaire serrée et diffuse de tout le système des cloisons interalvéolaires, avec condensation du processus autour des bronches. Parallèlement, on a observé une infiltration lymphoïde du tissu parenchymateux du foie, de la rate, du cœur.

Observation n° 1. — P. ENNAERT.

Fillette de 8 ans. La maladie débute, en août 1944, par une déformation de la région angulo-maxillaire gauche, qui, bientôt, devient symétrique. Quelque temps après, cette déformation régresse : mais alors s'installe un épisode infectieux avec une température à 40°-41°, anorexie et prostration. Tuméfaction de la cuisse gauche et algies multiples. La ponction de la tumeur ramène du sang non coagulé.

L'état général décline; la température prend le type ondulant. Deux mois après, l'enfant se plaint de céphalées,

de douleurs abdominales; elle ne mange pas, vomit, mais ne présente pas de diarrhée.

L'enfant est hospitalisée le 30 octobre avec le diagnostic de septicémie.

L'examen général révèle une pâleur importante des téguments, une grande asthénie. Il existe une dyspnée avec tachypnée à 30 ou 40 et émission d'un gémissement expiratoire. Pas de tirage, mais battement des ailes du nez.

A l'auscultation du poumon, on entend, à la face postérieure, des râles sous-crépitants du sommet droit. Rien d'anormal à gauche.

Le cœur est rapide; il semble exister un bruit de galop. Un examen du sang montre : 1.200.000 globules rouges et 39.000 globules blancs, avec une forte prédominance des lymphocytes. La rate palpable est légèrement douloureuse, le foie est hypertrophié. Il y a quelques ganglions inguinaux, axillaires, latéro-cervicaux.

Une ponction sternale est pratiquée, le myélogramme confirme le diagnostic de leucémie lymphoïde à allure aiguë. Il montre, en effet, de très nombreux éléments blancs : presque uniquement des lymphocytes de taille et d'âge différents; on ne rencontre que de très rares myélocytes neutrophiles et éosinophiles; il n'y a pas de normoblastes.

La petite malade présentant un battement des ailes du nez, une dyspnée avec tachypnée et quelques râles sous-crépitants, on pratique une radiographie. On découvre une infiltration de tout le parenchyme pulmonaire par un semis de petits nodules et devant cette image, on pense à une broncho-pneumonie tuberculeuse compliquant une leucémie lymphoïde.

Malgré le traitement institué, la fillette meurt par accroissement de la dyspnée et asphyxie.

On a vu que l'examen histologique rejetait l'existence d'une lésion tuberculeuse et faisait découvrir une localisation leucémique au niveau du parenchyme pulmonaire.

Observation n° 2. — VERGER et MOULIES (1943).

Garçon de 13 ans. Développement rapide d'un volumineux épanchement pleural gauche, hémorragique. Les jours suivants apparaissent des signes manifestes de compression médiasti-

nale : oedème légèrement cyanotique de la face et des mains, turgescence des veines du cou, dyspnée pénible. L'examen clinique révèle, d'autre part, une volumineuse hépato-splénomégalie, des ganglions multiples, du purpura; l'anémie est peu marquée, il n'y a pas de fièvre. L'examen du sang est caractéristique : 21.000 leucocytes avec 80 % de cellules lymphoïdes, dont un grand nombre sont des lymphoblastes. Le médullogramme est constitué uniformément de cellules-souches orientées pour la plupart dans le sens lymphoblastique. Le liquide pleural contient pour 100 éléments 97 cellules lymphoïdes de maturité diverse.

L'état général s'altère rapidement, la dyspnée est de plus en plus pénible et les ponctions répétées de l'épanchement ne la soulagent guère; celui-ci se reforme d'ailleurs avec la plus grande rapidité. L'enfant succombe après trois mois environ de maladie.

On voit combien cette observation est caractéristique d'une forme pulmonaire de leucémie aiguë, puisque, mises à part l'hépato-splénomégalie et une hypertrophie ganglionnaire, la maladie s'est manifestée uniquement par un volumineux épanchement pleural, épanchement qu'on a pu analyser et qui contenait des éléments anormaux caractéristiques de la leucémie aiguë.

Observation n° 3. — P. P. Lévy, sur une anémie subleucémique à monocytes d'étiologie tuberculeuse probable.

Fillette de 13 ans, bien portante. Le 19 juin 1933, apparaissent quelques furoncles. Le 20 juillet, la fièvre oscille entre 37° et 38°. La radiographie pulmonaire est normale. Le 15 août, la température monte à 39°; toux, splénomégalie. Le 25 août, la radio pulmonaire montre une ombre dense et homogène occupant la partie moyenne du poumon droit. L'anémie devient progressive avec apparition de quelques pétéchies. Il y a peu de ganglions. Accentuation des signes pulmonaires : matité et souffle tubaire occupant tout le poumon droit, qui est envahi par une opacité homogène (Radio du 23 septembre). Signes généraux graves avec fièvre hectique. Décès le 25 septembre.

Deux hémocultures (18-22 août) sont négatives sur milieux ordinaires et de Loewenstein. Sept inoculations au cobaye sont négatives. Pas de B. K. dans les crachats.

G. R. 1.232.000; G. B. 86.000; Monocytes et monoblastes 54; Lymphocytes 3; Myélocytes 2; Polynucléaires 39.

4. — FORMES CARDIAQUES
SIMULANT LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU.

En poursuivant nos recherches, nous avons pu remarquer que ces formes cardiaques, simulant le rhumatisme articulaire aigu, sont les plus fréquentes chez l'enfant.

Elles se manifestent, surtout, par des douleurs osseuses poly-articulaires fugaces, ne se traduisant pas toujours par des signes cliniques ou radiologiques.

Le souffle cardiaque, remarqué dans ces formes et qui contribue à faire errer le diagnostic du médecin traitant, n'est dans la plupart des cas, qu'un souffle anémique anorganique.

Observation n° 1. — Rapportée par L. Blanc. Toulouse 1948.

Odette J... 13 ans. Entrée dans le service du Professeur Sorel, le 28 juin 1947, pour un état infectieux durant depuis deux mois, accompagné d'asthénie, d'amaigrissement et de phénomènes articulaires douloureux.

La température est à 38°.

Une cuti-réaction est pratiquée, qui est négative. La radiographie pulmonaire ne donne aucune image suspecte, à part une légère surcharge des hiles, surtout du côté droit.

En mai, étaient apparues des douleurs articulaires au niveau des grosses articulations : genoux et coudes. Progressivement, tandis que ces douleurs très violentes commencent à s'atténuer au niveau de plusieurs articulations, le coude droit s'immobilise et reste douloureux. Apparition d'un souffle cardiaque inconstant et sans localisation nette, ne se propageant pas.

Le médecin traitant, devant la multiplicité des articulations frappées, l'absence de suppuration, l'état général et les

sueurs, porte le diagnostic de R. A. A. et institue le traitement salicylé. Il n'y a pas d'amélioration, l'état général s'aggrave, la malade, ayant maigri de 12 kgs., est hospitalisée.

A l'entrée : teint pâle, jaunâtre, les conjonctives et les muqueuses sont décolorées, l'amaigrissement est extrême. La température oscille entre 38° et 39° ; le pouls est à 120. On note un syndrôme articulaire important, les genoux et le coude gauche sont fléchis, douloureux à l'extension. Il y a impossibilité d'extension du coude droit. Les douleurs sont violentes, spontanées et exacerbées par la mobilisation.

Il y a de l'hépatomégalie, la rate est percutable et palpable; les adénopathies sont discrètes dans tous les territoires. Il n'y a rien à signaler dans les autres appareils : pulmonaire, urinaire, nerveux. La tension est de 9-4, l'auscultation dénote la présence du souffle déjà signalé. On pratique différents examens et épreuves : séro-diagnostic de la fièvre de Malte, de la fièvre typhoïde; intradermoréaction à la mélitine et à la tuberculine, dont les résultats sont négatifs. Le traitement au salicylate de soude, continué, donne une atténuation des douleurs articulaires, mais reste sans action sur la pyrexie. Une radiographie des genoux et du coude droit montre des lésions d'arthrite.

Un hémogramme pratiqué montre : 2.200.000 globules rouges et 12.200 globules blancs avec 37 lymphoblastes, 3 promyélocytes, 3 myélocytes, 2 myéloblastes. On n'a pas fait de myélogramme.

Observation n° 2. — Ch. ANSERMET. (Lausanne 1947.)

Fillette âgée de 8 ans, parents sains, envoyée à la clinique le 4 décembre 1944 avec le diagnostic de rhumatisme polyarticulaire et endocardite. Pas d'antécédents personnels. Au printemps 1944, varicelle non particulière.

Le début de l'affection actuelle remonte à juillet 1944.

L'enfant se plaint alors de douleurs dans le genou droit, ressenties lors des mouvements de la marche et surtout en montant ou en descendant les escaliers. A cette époque, on ne constate ni fièvre, ni tuméfaction du genou. Quelques jours plus tard, douleurs identiques dans l'autre genou. Phases de

rémission ou d'exacerbation. En août, le médecin traitant pose le diagnostic de rhumatisme polyarticulaire aigu avec endocardite. L'état général, malgré le traitement au pyramidon, salicylate de soude, antipyrine, s'aggrave progressivement; d'autres articulations sont frappées : tibio-tarsiennes, poignets, coudes. La température est subfébrile, avec quelques poussées importantes, mais passagères. Anorexie et amaigrissement.

A son entrée, douleurs dans les avant-bras et les coudes surtout à gauche. Ganglions dans les aines, les régions latérales du cou, les aisselles. Il y a une tuméfaction du coude gauche. La température locale est légèrement augmentée. L'extension active est douloureuse, la flexion normale. Le genou droit est douloureux, mais on ne remarque ni tuméfaction, ni épaississement de la synoviale. Les bruits du cœur sont normaux; pas de souffle, le tracé électrocardiographique est normal. Le foie arrive au rebord costal sur la ligne mamelonnaire. Le pôle inférieur de la rate est à peine palpable sous le rebord costal.

Examens de laboratoire :

Wassermann.	négatif.
Urée sanguine.	0,36 gr. pour mille.
Cl.	3,56 gr. pour mille.
Cholestérine.	1,85 gr. pour mille.

Hémoculture et réaction de Widal négatives.

Formule sanguine du 4-12-1944 :

G. R.	4.470.000
G. B.	2.050
Lymphocytes.	68 %
Monocytes.	3 %
Plasmocytes.	1 %
Neutrophiles.	28 %
Bâtonnets.	0
Eosinophiles.	0
Basophiles.	0

Formule ne rappelant en rien les hémogrammes habituels du rhumatisme de BOUILLAUD ou de l'arthrite chronique.

Quatre jours après son entrée en clinique, régression sans traitement des douleurs articulaires. Une gingivite avec pyorrhée alvéolo-dentaire se déclare : un examen bactériologique montre la présence de pneumocoque, streptocoque et d'une flore Gram positive.

Le 16-1-1945, la fièvre monte à 38°, il y a tuméfaction de la région inférieure du bras et du coude gauches; à la palpation, on sent un épaississement fusiforme de l'extrémité inférieure de l'humérus. La radiographie révèle une ligne périostée trop accusée, nettement séparée de la corticale par un espace clair s'étendant d'un bout à l'autre de la diaphyse. Le signe du lacet est négatif.

Le dosage de vitamine C dans l'urine fait éliminer la maladie de BARLOW.

Le 27-1-1945 la tuméfaction du bras gauche a presque disparu, mais la partie supérieure de l'avant-bras droit est épaissie, surtout au niveau de l'extrémité du radius.

Le 1-2-1945, douleurs localisées à la partie inférieure du cubitus gauche. On fait le diagnostic d'ostéomyélite atypique et on administre 900.000 unités de pénicilline en 10 jours. Les tumeurs osseuses régressent, les douleurs osseuses ou articulaires disparaissent. On pense qu'il y a simple coïncidence entre la disparition des tumeurs et l'institution du traitement.

Formule sanguine du 16-2-1945 :

G. R.	3.570.000
G. B.	5.840

dont :

Lymphocytes	66 %
Monocytes	0
Neutrophiles bat.	1 %
Neutroph. polyn.	28 %
Eosinophiles	1 %
Basophiles	0
Promyélocytes	1 %
Formes jeunes (myéloblastes)	3 %

Ponction sternale du 21-2-1945 :

Myéloblastes.	97,4 %
Paramyéloblastes.	0,3 %
Promyélocytes.	0,1 %
Myélocytes jeunes.	0,1 %
Myélocytes demi-mûrs.	0,1 %
Myélocytes mûrs.	0,4 %
Métamyélocytes.	0,1 %
Bâtonnets neutrophiles.	0,9 %
Polynucléaire neutro.	0,3 %
— éosino.	0
— baso.	0
Grands mono.	0
Lymphocytes.	0,3 %
Macroblastes basophiles.	0,1 %
Normoblastes polychromatiques. . .	0,3 %

On remarque une infiltration de myéloblastes, il y a disparition presque totale de l'érythropoïèse et de la thrombocytopoïèse, due à l'hyperplasie de la série blanche :

60 myéloblastes par champ, plusieurs micromyéloblastes, myéloblastes avec un nucléole bleu. Disparition presque totale de la série rouge, série du réticulum normale.

La malade est retirée de la clinique fin février 1945, le décès survient en juillet 1945.

5. — FORMES ABDOMINALES

a) HÉPATO-SPLÉNO-MÉGALIQUE.

Il ne nous paraît pas utile d'insister sur ces formes hépato-spléno-mégaliques, l'hypertrophie du foie et de la rate étant un des signes pathognomonique le plus constant de la leucémie aiguë chez l'enfant. C'est un syndrome qui se présente rarement isolé, mais se trouve associé, dans la plupart des cas, à l'une ou l'autre des formes cliniques que nous nous sommes attachés à décrire. LEREBOUILLET et BAIZE ont cependant publié une observation intéressante à ce sujet.

— Nicole D..., 7 ans, en janvier 1929, un mois après une rougeole, présente des crises douloureuses qualifiées d'appen-

dicite qui se répètent de plus en plus fréquemment par la suite. Mais pâleur et fièvre apparaissent, et l'on constate une grosse rate et un gros foie, ce qui fait porter le diagnostic de leucémie aiguë.

En juin 1929, l'enfant, pâle, amaigrie, prostrée, présente une température qui oscille quotidiennement entre 38° 3 et 40° 3. Il y a des adénopathies cervicales, inguinales et surtout axillaires. L'abdomen est gros et l'examen révèle un gros foie ferme, qui déborde de 8 cm, le rebord costal. On découvre aussi une rate énorme mesurant 17 cm. dans son grand axe, foie et rate se touchant presque; la circonférence de l'abdomen est de 54 cm. Les urines sont abondantes (1.100 c/c en 24 heures), le taux de l'acide urique est normal, l'urée est à 14 gr. 08 en 24 heures. Traces d'albumine.

Le 20 juin, hémogramme :

G. R.	3.500.000
G. B.	16.000
Hgb.	85 %
V. G.	1,20 %
Poly-neutro.	7 %
Poly-éosino.	0,3 %
Moyens et grands mono	22 %
Lymphocytes.	20 %
Cellules souches.	48,5 %
Monocytes.	1,3 %
Cellules de Turck.	0,3 %
Myélocytes.	0,6 %

très rares hématies nucléées.

Le 28 juin, après une séance de radiothérapie, on pratique un nouvel hémogramme :

G. R.	4.000.000
G. B.	9.500

dont :

Polyneutrophiles.	14 %
Polyéosinophiles.	0
Moyens et grands mono	9 %
Lymphocytes.	20 %
Cellules souches.	56 %

Monocytes.	0
Cellule de Turck.	0
Myélocyte.	1 %

Après trois séances de radiothérapie, au cours desquelles la fièvre semble se stabiliser autour de 38° et le splénomégalie diminuer légèrement on observe une aggravation continue; la mort survient au bout de trois semaines. Durée totale de la maladie : 2 mois environ.

b) Intestinales.

Il semble que la leucose aiguë se manifeste rarement par une forme intestinale pure; on a pu observer des épisodes diarrheiques au cours de l'évolution d'une leucémie aiguë, mais il ne semble pas que ce syndrome ait été nettement caractérisé. Il en est de même pour les formes pseudo-appendiculaires, qui n'ont pas été isolées dans leur forme pure.

c) Néphrétiques.

Par contre, le parenchyme rénal paraît particulièrement vulnérable à l'infiltration leucoblastique, qui caractérise la leucémie aiguë.

Entre autres observations intéressantes, nous avons relevé celles publiées par les auteurs américains Gowdey et Neuhauser.

Sur 50 cas de leucémie aiguë observés dans leur service chez des enfants et des nourrissons, 26 ont montré, à l'autopsie, une infiltration diffuse des reins par le processus leucémique.

Dans les trois observations citées, le diagnostic de leucémie aiguë n'a pas été primitivement porté, mais fut, comme dans la première observation, une découverte de la radiographie, l'urographie intraveineuse ayant été pratiquée afin de déterminer la nature des larges masses contenues dans l'abdomen du petit malade.

Observation n° 1. — L. D., garçon de 23 mois, en bonne santé jusqu'à sept semaines avant son admission à l'hôpital.

A ce moment, apparurent sur sa tête des petites grosseurs; en même temps, était constatée la présence, dans son adbomen, de larges masses de nature indéterminée à topographie rénale. Ces masses étaient larges, molles, rénitentes.

Les glandes parotides étaient peu augmentées de volume.

Examen du sang :

G. R.	5.370.000
G. B.	17.900
Hémoglobine.	87 %

dont :

36 % de leucocytes mûrs à noyaux polymorphes; 32 % de cellules « blastes »; 3 % de métamyélocytes; 1,5 % de myélocytes; 0,5 % d'eosinophiles et de basophiles.

La radiographie du thorax montre de multiples modules dans le médiastin. L'urographie intraveineuse montre un développement de chaque rein avec élongation des calices et du bassinet.

On fait alors le diagnostic radiologique d'infiltration néoplasique rénale d'origine probablement leucémique.

Une biopsie du cuir chevelu révèle une infiltration leucémique de l'os et du tissu sous-cutané. Les cellules observées dans la biopsie étaient des grands lymphocytes dont quelques-uns ressemblaient à des lymphoblastes.

La radiothérapie fait diminuer les ganglions médiastinaux. Mais, quatre semaines après, le petit malade est pris de vomissements, de soif, dyspnée, et présente une pâleur marquée. Il entre dans le coma. Les petites grosseurs sont très nombreuses dans ses cheveux, les parotides sont enflées, il y a des ganglions axillaires et inguinaux.

Examen du sang :

G. R.	1.730.000
G. B.	86.000

à type prédominant : lymphoblastes.

L'enfant meurt cinq jours après.

Observation n° 2. — D. F., petite fille de 11 ans, qui accuse de l'asthénie, de la nonchalance, des douleurs thoraciques intermittentes.

Cinq semaines avant son entrée à l'hôpital, elle était pâle et présentait des poussées de température; elle avait des epistaxis. On note la présence de ganglions cervicaux, sous-maxillaires droits et axillaires droits. Le cœur est hypertrophié avec un souffle systolique de la pointe. La rate descend jusqu'au milieu de l'abdomen, les reins sont élargis et descendus.

Examen du sang :

Hémoglobine.	37 %
G. R.	2.000.000
G. B.	2.400

dont :

26 % leucocytes à noyaux polymorphes,
74 % cellules lymphoïdes,
et 42 % lymphocytes non mûrs.

Examen des urines : négatif, légère albuminerie.

Radiographie de l'abdomen : elle montre deux ombres rénales proéminantes avec la gauche déplacée vers le bas.

L'urographie intraveineuse montre les calices et le bassinet allongés, sans obstruction évidente; l'uretère est déformé. Le diagnostic est fait d'infiltration néoplasique compatible avec une infiltration leucémique.

Ponction sternale : elle fait le diagnostic de leucémie.

On institue un traitement par transfusions sanguines répétées. La mort survient cinq semaines plus tard, avec une dyspnée très marquée, des douleurs généralisées et une grande asthénie.

Observation n° 3. — Fillette de 8 ans, pâle, fatiguée, présentant des epistaxis. Son anémie était traitée par le fer; malgré tout, il y a de fréquentes epistaxis, des gingivorrhagies. A l'examen physique, on note la pâleur de l'enfant, des ecchymoses, des pétéchies. Le cœur est modérément hypertrophié avec un souffle doux, anémique sans doute. De larges masses sont perçues dans le haut de l'abdomen de chaque côté; elles furent primitivement identifiées comme étant le foie et la rate.

Examen du sang :

Hémoglobine.	24 %
G. R.	1.530.000
G. B.	5.950
Plaquettes.	32.000

9 % de leucocytes à noyaux polymorphes,
1 % de myélocytes,
0,5 % de promyélocytes,
36 % de petits lymphocytes,
10 % de formes « blastes »,
18 % de réticulocytes.

Le temps de saignement était très prolongé; le temps de coagulation était normal.

Analyse d'urine : un peu d'albumine,
quelques rares globules rouges,
de très rares globules blancs.

En plus d'un foie hypertrophié, on aperçoit dans la région du rein droit une large masse ronde et dure. Rien a signaler à la radiographie pulmonaire.

L'examen de l'abdomen montre un foie hypertrophié, dont le lobe gauche déplace l'estomac. Il n'y a pas d'ombre splénique anormale. L'urographie montre un élargissement de l'ombre rénale, une élongation des calices et du bassinet.

Diagnostic clinique : leucémie aiguë lymphoblastique avec purpura thrombopénique et reins polykystiques.

La radiothérapie pratiquée sur le rein gauche en diminue le volume.

Les transfusions sont continuées, mais sans améliorer les epistaxis; on observe quelques pétéchies, ainsi qu'une hémorragie rétinienne droite.

La petite malade est renvoyée chez elle, où elle succombe peu de temps après.

6. — FORMES TUMORALES ET PSEUDO-SARCOMATEUSES

Nous avons vu que la leucémie aiguë s'accompagne parfois, chez l'enfant en particulier, du développement d'une tumeur médiastinale, sans qu'il soit possible d'établir entre les deux

accidents un rapport précis d'antériorité. L'appellation de leucosarcomatose peut être, suivant les auteurs, appliquée à l'ensemble des observations où se trouvent associées leucémie aiguë et tumeur du médiastin, de nature lymphosarcomateuse. On peut, au contraire, réserver ce terme pour les observations, rares d'ailleurs, de tumeurs médiastinales où la leucémie se manifeste par l'apparition, dans le sang et la moelle osseuse, des éléments mononuclés atypiques, très proches des leucoblastes, mais s'en différenciant, cependant, par divers détails morphologiques — ces éléments pouvant d'ailleurs être rapprochés des cellules tumorales lymphosarcomateuses.

A ce sujet, Gérard LEFEBVRE a publié l'observation intéressante « d'un cas de leucosarcomatose avec longue phase tumorale préleucémique chez un garçon de 9 ans issu de parents consanguins ».

Un garçon de 9 ans présente, dans les suites d'une rougeole simple, des douleurs dans les membres supérieurs, une asthénie marquée, avec fièvre irrégulière et surtout une dyspnée accompagnée de cornage dans le sommeil. A l'examen, on remarque une légère voussure du thorax, un œdème en pélerine, une matité franche de l'hémithorax droit en avant. La radiographie dévoile une opacité dense à contours multilobés, qui envahit, depuis le médiastin, la plus grande partie de la plage pulmonaire droite.

Pas d'anémie apparente, pas d'adénopathies périphériques, ni de splénomégalie.

Le diagnostic clinique de présomption est celui de lymphosarcome médiastinal.

Un hémogramme pratiqué un mois après le début apparent de la maladie révèle la présence de quelques myélocytes et hématies nucléées et surtout, pour 19.400 leucocytes, une forte proportion (72 %) d'éléments mononucléés ressemblant à des leucoblastes, mais atypiques, pour la plupart; les mêmes cellules atypiques se retrouvent sur le myélogramme : cellules à noyau échancré, à grosses vacuoles protoplasmiques.

On institue une radiothérapie prudente, qui donne une amélioration considérable; on constate une disparition de la dyspnée, de l'œdème, de la fièvre; il y a une régression

importante de l'opacité thoracique, qui disparaît après dix séances. L'état général semble excellent. Mais, peu après l'arrêt de la radiothérapie, apparaissent brutalement des accidents hémorragiques multiples : gingivorragies, purpura, hématurie, epistaxis, hématémèse. On se demande alors s'il ne s'agirait pas d'une agranulocytose post-radiothérapique. On pratique une médullo-transfusion (moelle osseuse provenant de la sœur âgée de 16 ans) et plusieurs transfusions simples. L'enfant sombre, malgré tout (dans un coma agité avec fièvre élevée et convulsions.

Il succombe huit jours après le commencement des accidents hémorragiques.

La formule sanguine comprenait alors : 650.000 leucocytes, dont la plus grande partie étaient ces mêmes cellules leucoblastiques atypiques décrites plus haut.

L'absence de splénomégalie et d'adénopathies périphériques, le caractère atypique des cellules sanguines et leur analogie avec les celulles décrites par STERNBERG, la radiosensibilité extrême de la tumeur médiastinale et l'influence déclenchante que semble avoir joué la radiothérapie, fait classer cette observation dans le cadre des leucosarcomatoses.

Il faut remarquer que l'enfant, dont il s'agit, était d'une consanguinité extrêmement étroite, puisque issu de parents issus eux-mêmes de jumeaux. Or, STORTI, STRONG, KIRSCHBAUM ont souligné l'importance considérable de la consanguinité dans le cas des leucémies expérimentales.

Ils ont provoqué expérimentalement chez des souris de consanguinité étroite le développement d'une myélose leucémique par l'injection intra-veineuse de cellules leucémiques et d'un tumeur cancéreuse par l'injection sous-cutanée de ces mêmes cellues.

OBERLING, GUÉRIN, TROISIER ont réalisé chez la poule avec le même virus, des leucoses, réticulose maligne et réticulo-sarcome.

Ceci soulève, une fois de plus, le problème non résolu des rapports entre cancer et leucémie humaine.

CONCLUSION

On voit combien sont fréquentes, chez l'enfant, les formes viscérales de la leucémie aiguë : formes aleucémiques décelées par l'examen du sang et formes cryptoleucémiques, dont le diagnostic ne peut être fait que par ponction sternale et examen de la moelle osseuse, la formule sanguine étant parfois normale ou simulant une autre maladie, telle qu'agranulocytose ou anémie.

Ces formes viscérales revêtent tantôt l'allure d'une *pneumopathie*, tantôt d'une affection *cardiaque*, tantôt d'une atteinte *hépato-splénique* ou *néphrétique*, tantôt se présentent sous la forme *tumorale pseudo-sarcomateuse*.

On a groupé sous le nom de leucoses, l'ensemble de ces diverses affections, dont on ignore encore l'étiologie et qui ont en commun leur allure infectieuse et leur évolution fatale à brève échéance. On sait, en effet, qu'on n'a point encore trouvé un traitement à ces proliférations leucocytaires, dont les manifestations sont si polymorphes.

Les antibiotiques restent sans effet. Seules des transfusions répétées et surtout les exsanguino-transfusions, dont la technique vient d'être mise au point ces derniers temps, ont pu donner des rémisisons appréciables, sinon durables.

Bousser et Robineau ont vu ainsi, chez un enfant de cinq ans, une rémission complète, clinique, sanguine, médullaire, provoquée sans contestation par des transfusions simples.

Ils soulèvent alors le problème de l'existence de substances antileucémiques dans le sang des donneurs.

Ainsi, aurait-on l'espoir d'améliorer et peut-être de guérir cette maladie, qui se révèle de plus en plus fréquente chez l'enfant, et dont le diagnostic, une fois établi, est, jusqu'à ces derniers temps, un arrêt de mort : la *leucose aiguë*.

Le Président de la Thèse,
R. SOREL.

VU :
Le Doyen,
LEFEBVRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Toulouse, le 13 décembre 1949.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Pierre DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ALBULESCO Marianne. — Leucose aiguë de l'enfant (*Thèse*, Paris, 1939).

ANSERMET. — Leucose myéloïde (*Thèse*, Lausanne, 1947).

BLANC Louis. — Leucoses aiguës à formes rhumatismales (*Thèse*, Toulouse, 1948).

BOUSSER et ROBINEAUX. — A propos d'un cas de Leucose aiguë avec rémission complète provoquée par des transfusions simples I*Société française d'Hématologie*, 20 janvier 1949).

CHEVALLIER, BLECHMANN, LEVY et MONTLAUR. — Leucose tumorale aiguë particulière (*Le sang*, 1937, p. 208).

DEBRE, LAMY, THIEFFRY. — Leucose aiguë de l'enfance (*Archives françaises de Pédiatrie*, 1946, Tome III, n° 2).

ENNAERT. — Le poumon leucémique (*Thèse*, Lille, 1945).

FONTAN, VERGER et Mlle JOURDAIN. — (*J. de M. de Bordeaux*, septembre 1946, n° 17-18).

GOWDEY et NEUHAUSER. — Diagnostic radiologique de l'infiltration leucémique diffuse des reins chez l'enfant (*Journal of Roentgenologie et Radiumtherapy*, Springfiels, juillet 1948).

HIMELFARB Jacob. — Leucémie aiguë, complications bucco-pharyngées (*Thèse*, Paris, 1933).

LEFEBVRE Gérard. — Un cas de leucosarcomatose avec longue phase tumorale préleucémique chez un garçon de 9 ans, issu de parents consanguins (*Société de Pédiatrie de Paris*, 1946, 3).

LEREBOULLET et BAIZE. — Leucémie aiguë chez l'enfant (*Le sang*, n° 3, 1936).

NOBECOURT, SEVESTRE, DUHEM. — I*Société de Pédiatrie*, 21 oct. 1919).

PHILIPPE Jean. — Contribution à l'étude des rémissions de la leucémie aiguë (*Thèse*, Toulouse, 1949).

PIERRET, CHRISTIAENS et POPOFF. — Hypertrophie du thymus au cours de la leucémie aiguë chez l'enfant (*Arch. de méd. des enfants*, 1939, p. 5).

VERGER et MOULIES. — (*J. de M. de Bordeaux*, sept. 1946, n° 17-18).

VERGER Thérèse. — Leucémie aiguë et tumeur du médiastin (*Thèse, Bordeaux*, 1946-1947).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 9
Historique 9
Généralités 10
Etude clinique 13
Formes bucco-pharyngées 19
Formes glandulaires 22
— thymiques 22
— médiastinales 23
Formes pulmonaires 28
Formes cardiaques 31
Formes abdominales 35
— hepastospléniques 35
— intestinales 37
— nephrétiques 37
Formes tumorales et pseudo-sarcomateuses 40
Conclusion 43
Bibliographie 45

Toulouse. — Imp. Édouard Privat & Cie. — 3037-12-49.

PRINTED IN FRANCE.